Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Würzburg
Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

EISENRESORPTION NACH 2/3 RESEKTION DES MAGENS

INAUGURAL - DISSERTATION
verfaßt und der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ernst Josef Karl Neugebauer
aus
M. Ostrau

Würzburg
1954

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Würzburg
Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

EISENRESORPTION NACH 2/3 RESEKTION DES MAGENS

INAUGURAL - DISSERTATION
verfaßt und der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ernst Josef Karl Neugebauer
aus
M. Ostrau

Würzburg
1954

Referent : Privatdozent Dr. F. H o l l e

Korreferent: Professor Dr. W. W a c h s m u t h

Tag der mündl. Prüfung:

2. Dez. 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

MEINER LIEBEN MUTTER

UND DEM ANDENKEN MEINES

IM KRIEGE GEFALLENEN VATERS

GEWIDMET

Das Vorkommen von Anämien nach Magenresektion gehört zu einer klinisch gesicherten Tatsache. Der von M o r a w i t z geprägte Begriff der agastrischen Anämie faßt morphologisch und pathogenetisch verschiedene Anämieformen zusammen. Nach partiellen Mageresektionen stehen zahlenmäßig die hypochromen Anämien im Vordergrund. Nachdem mit der von H e i l m e y e r und P l ö t n e r entwickelten Methode die Serumeisenbestimmung in klinisch verwertbarer Form möglich geworden war, konnten diese hypochromen Anämien als Eisenmangelanämien erkannt werden. F o n t è s und T i v o l l e haben bei Hunden auf experimentellen Wege den Beweis erbringen können, daß die nach Herausnahme des Magens auftretende Anämie eine echte Eisenmangelanämie ist und die Bedeutung der durch den operativen Eingriff bedingten Resorptionsstörung für den Eisenmangel steht außer Frage. Kommt es nach Magenresektion zum Auftreten einer Eisenmangelanämie, so muß berücksichtigt werden, daß der Organismus bestrebt ist den normalen Hämoglobinaufbau solange als möglich aufrecht zu erhalten und zwar unter Abnahme des Reserveeisens bis zur Erschöpfung und Verminderung des funktionellen Gewebeeisens auf eine pathologische Stufe. Dieses präanämische Vorstadium, das ohne jegliche Blutveränderungen einhergeht und nur durch den Gewebseisenmangel gekennzeichnet ist, wird als larvierter Eisenmangelzustand und dieses Krankheitsbild von V a n o t t i als Gewebsanämie bezeichnet. Bei zunehmender Eisenkarenz tritt dann eine Eisenmangelanämie auf, die umso rascher in Erscheinung treten wird wenn es schon vor der Magenresektion zu einer zunehmenden Entleerung der Eisendepots durch chronische Blutverluste kam, wie sie beim Ulcuskranken vor der Operation durchaus gegeben sind. Nach längerem Bestehen zeigen sich Störungen der Gewebsatmung und Gewebstrophik, des Wachstums, Adynamien, Fingernagelveränderungen, Mundwinkelrhagaden sowie das Plummer-Vindson-Syndrom. Eine besondere Bedeutung hat der larvierte Eisenmangel durch J a s i n s k i und O t t gefunden. Sie konnten beweisen, daß der Pathogenese des Dumping-Syndroms als wesentlicher Teilfaktor ein larvierter Eisenmangel zugrunde liegt.
Obwohl der Eisenstoffwechsel nach Magenresektion schon von mehreren Autoren untersucht wurde, liegt wegen der zum Teil verschiedenen Ergebnisse noch keine restlose Klarheit auf diesem Gebiete vor. Da die Bedeutung des Eisenstoffwechsels bei 2/3 Resezierten durch erweiterte Indikationsstellung i mer größer wird, war es meine Aufgabe die Resorptionsverhältnisse nach 2/3 Resektion des Magens durch orale Belastungsversuche zu klären.

Bevor ich nun von meinen Untersuchungen darüber berichte, ist es zuerst notwendig auf den Eisenstoffwechsel und damit auf die normale Eisenresorption einzugehen.

Der Eisenstoffwechsel.

Als Spurenmaterial hat das Eisen am Geschehen des Lebens in hervorragender Weise Anteil und eine Verarmung an Eisen kann zu Störungen des Wachstums, der Gesundheit und schließlich zum Tode führen. Die Parallele zu den Vitaminen ist sehr groß, da es sich beim Eisen um einen anorganischen, bei den Vitaminen um organische Katalysatoren des Zellenlebens handelt. Die Rolle die das Eisen im Körper spielt ist sehr mannigfaltig. Die Hauptmasse des Körpereisens findet sich im Hämoglobin gebunden vor und seine Bedeutung liegt in der Fähigkeit, die Sauerstofftransportfunktion des Blutes zu ermöglichen. Ähnlich ist die Aufgabe des Myoglobineisens, welches zur Übertragung des Sauerstoffes vom Blut zur Muskelzelle dient. Für die innere Atmung der Körperzellen ist das Funktionseisen verantwortlich. Unentbehrlich ist das Eisen für die Bildung aller Sauerstoff übertragenden Fermente im Gewebe, der sogenannten Hämine, als auch für den Aufbau der Chromoproteide mit häminartigen prosthetischen Gruppen. Das Reserveeisen oder Depoteisen ist sehr eng mit den Eisenumsetzungen des Organismus verknüpft und zeigt je nach Lage des Eisenstoffwechsels stark schwankende Eisenmengen. Es sind heute drei Formen des Reserveeisens, das Hämosiderin, das Ferritin und das Ferrine bekannt. Die Eisenspeicherung erfolgt vorwiegend im Parenchym der Milz und Leber sowie im RES. Nach H e i l m e y e r ergeben die einzelnen Eisenfraktionen folgende Verteilung des Eisens im Körper:

Hämogloineisen	3,0 g
Myoglobineisen	0,5 g
Funktionseisen	1,0 g
Reserve- und Schutzeisen	1,0 g
	5,5 g ist der Gesamteisenbestand des

Körpers, wobei mit einer Schwankungsbreite von 3 - 7 g zu rechnen ist.

Die wichtigsten Eisenträger der Nahrung sind Blut, Fleisch und grünes Blattgemüse. Kartoffel, Milch, Reis, Mehl und Brot sind dagegen sehr eisenarm. Das zum größten Teil im kolloidalen Zustand sich befindliche Eisen der Nahrung ist als hochpolymeres Ferrihydroxyd in micellarer Struktur in gewissen Organellen der Pflanzen und Tierzelle eingelagert. Der starksaure pH - Wert des Magens ermöglicht die Reduktion und Stabilisierung als Ferroion.

Von T h o m p s e t t stammt die wichtige Beobachtung, daß das Eisen im Magen bei einem pH-Wert von 4,5 zu zweiwertigen Eisen reduziert wird. Verläßt der Speisebrei den Pylorus, so steigt das pH schnell über den kritischen Wert von 5 an, sodaß alle Ferroionen zu Ferriionen oxydiert werden, wobei sie in dieser Form nicht mehr resorbierbar sind. Ein für die Stabilität des Eisen-2-Ions günstiges Milieu findet sich im Enteron nur im Magen und oberen Duodenum. Schon wenige Zentimeter unterhalb des Magenpförtners wird die HCl durch Mucosaschleim, Pancreas- und Gallensaft neutralisiert und das pH schlägt nach der alkalischen Seite um. Allerdings kann das Ferroeisen trotz des ansteigenden pH durch Vitamin C, SH-Gruppen der Proteine, Cystein, Glutathion, Gallensäuren u.a. , mehr oder weniger stabilisiert werden. Vitamin C-reiches Gemüse und Früchte sind daher als Zugabe zur Nahrung besonders günstig. Die Bedeutung der Magensalzsäure für die Eisenresorption ist ohne Zweifel, wenn sie auch nach H e i l m e y e r keine conditio sine qua non darstellt, da er auch in vereinzelten Fällen bei totaler histaminrefraktärer Achylie eine Eisenresorption nach Ferrum reductum Gaben feststellen konnte. Auch die Galle ist in der Lage, Eisenmengen aus den Nahrungsstoffen herauszulösen, wenn auch nicht in dem Maße wie die Magensalzsäure. Von einigen Autoren wird ein besonders Enzym in der Galle, das für die Eisenresorption erforderlich ist, angenommen. Einige organische Säuren vermögen unter Umständen anstelle der Salzsäure Eisen zu lösen, Milch- und Zitronensäure dagegen bilden mit Eisen schwer spaltbare Komplexe und verhindern dadurch die Resorption. Diese findet in den Mucosazellen des Magens , Duodenums und oberen Jejunums statt. R e c h e n b e r g e r fand bei Schleimhautuntersuchungen folgende Eisenmengen in der Trockensubstanz:

In der Duodenalschleimhaut	60 mg % Eisen
In der Magenschleimhaut	28 mg % Eisen
In der Schleimhaut von Ösophagus, Ileum, Dickdarm	10 - 17 mg % Eisen

Daraus geht hervor, daß der Hauptresorptionsort für das Eisen das D u o d e n u m ist. G r a n i c k bestimmte den Ferritingehalt der Schleimhaut in den verschiedenen Höhen des Magen- und Darmtraktes. Direkt unterhalb des Pförtners fand er die größte Anreicherung. Nach seinen Ergebnissen ist ein relativ schmales Segment unterhalb des Magenausganges der Hauptresorptionsort für die Eisenresorption. Beim Gesunden reicht diese funktionelle Oberfläche völlig aus um eine normale Eisenzufuhr zu gewährleisten.

Eisen gelangt in zweiwertiger Form in die Mucosazelle. Der Eisenspiegel in der Mucosazelle steht im Gleichgewicht mit dem des Serums. Ist das Bedürfnis des Organismus nach Eisen groß, das ist bei leerem Depot und niedrigem Serumeisengehalt, so strömt das Eisen rasch in's Blut ab und macht neuen Eisen aus dem Darminnern Platz. Wenn nun das physikalische Sättigungsmaximum der Zelle für Fe II erreicht ist, so wird das weiterresorbierte Eisen aufoxydiert und vereinigt sich in Ferriform mit den in den Zellen vorhandenen Eisenakzeptor Apoferritin zum Ferritin. Apoferritin wird ständig in den Mucosazellen gebildet und wieder abgebaut, wenn es nicht mit Eisen kondensiert. Die Höhe der Resorption ist vom Ferritingehalt der Zelle abhängig, da auch innerhalb der Mucosazelle eine Gleichgewichtsbeziehung zwischen dem neuresorbierten Fe II und den im Ferritin vorliegenden Ferrieisen herrscht. Bei maximaler Sättigung mit Ferritin kommt es zum Mucosablock.(G r a n i c k) Durch diese Resorptionssperre schützt sich der Organismus vor einer Überschwemmung mit Eisen. Bei Aderlaßmangel ist der Mucosablock nicht wirksam und es findet eine ungehemmte Eisenresorption statt, die auf die dabei auftretende Störung der Apoferritin-Synthese und damit auch des Ferritinaufbaues zurückzuführen ist. Derselbe Mechanismus spielt sich offenbar auch in den Depotorganen ab, in deren Zellen sich das Ferritin ebenfalls im Gleichgewicht mit kleinen Ferroeisenmengen befindet. Auch von hier aus kann nur zweiwertiges Eisen an den Blutstrom abgegeben werden, um dann nach der Oxydation als Ferriglobulin, das die Transportform darstellt, dem Orte des Bedarfs zugeführt zu werden. S c h u l t e n bezweifelt die unbeschränkte Mucosablocktheorie und vertritt die Annahme einer zentral-nervösen Steuerung des Eisenstoffwechsels. Als Argument führt er seine Untersuchungen an, wobei er durch Eingriffe am Nervensystem den Serumeisenspiegel beeinflussen konnte. Da die meisten Autoren jedoch auf der unbeschränkten Mucosablocktheorie beharren, ist seine dominierende Funktion nicht in Frage gestellt.

Im Mittelpunkt des Eisenstoffwechselgeschehens steht als verbindende Brücke zwischen Resorption-, Bedarfs-, Speicher-, Abbau- und Ausscheidungsorganen das Serumeisen, das insofern einen sehr fein reagierenden Indikator für das Verhältnis von Angebot und Nachfrage darstellt. Der Durchschnittswert des Serumeisengehaltes beträgt für Männer 120γ%, für Frauen 90γ%. Untersuchungen der unten genannten Autoren ergaben z.T. abweichende Werte, alle fänden aber eine Geschlechtsdifferenz, einen deutlich niedrigeren Serumeisenspiegel

bei Frauen.

	m.	w.
H e i l m e y e r	120γ%	90γ%
H e i n r i c h	123γ%	98γ%
D e l a c h e a u x	152γ%	135γ%
M o o r e	122γ%	98γ%
S k o u g e	118γ%	104γ%
V a h l q u i s t	142γ%	123γ%

Diese Geschlechtsdifferenz kommt nach den Untersuchungen von V a h l q u i s t und A l b e r s erst mit dem Eintreten der Geschlechtsreife zustande und erlischt nach dem Klimakterium. Beide nehmen eine verschieden geartete hormonale Regulation an. H e i l m e y e r und S k o u g e versuchten diesen Unterschied im Sinne eines physiologischen Eisenmangelzustandes durch die physiologischen Blutungen der geschlechtsreifen Frau zu klären. Für beide Theorien wurden Beweise erbracht. Nach J a s i n s k i ist die Differenz darauf zurückzuführen, daß die Frau nicht in der Lage ist, die Eisenverluste, die sie durch Menstruation, Schwangerschaft, Geburt und Lactation erfährt, durch den spärlichen Eisengehalt der Nahrung zu decken und faßt daher den niedrigeren Eisenspiegel der Frau als pathologischen Zustand auf.
P i r r i e bestimmte den Serumeisenspiegel bei Gesunden und fand in den entsprechenden Dekaden folgende Mittelwerte:

	m.	w.		m.	w.
10 -15 Jahre	97	92	15 - 20 Jahre	129	116
21 - 30 "	132	116 γ%	31 - 40 "	96	100 γ%
41 - 50 "	90	89	51 - 60 "	90	76
61 - 70 "	84	75	71 - 80 "	75	66

Die Bindung und den Transport des Eisens im Serum übernimmt ein als Vehikel funktionierendes Plasmaprotein. Dieser, der β_1- Globulin-Fraktion gehörender Eiweißkörper wird von H o l m b e r g und L a u r e l l Transferrin, von S c h a d e und C a r o l i n e Siderophilin genannt und ist mit der von C o h n und Mitarbeitern gefundenen Fraktion IV / 7 identisch. Dieses spezifische eisenbindende Protein besitzt ein Molekulargewicht von 88 000 - 99 000 und sein isoelektrischer Punkt liegt bei einem pH-Wert von 5,8 - 5,9 .Dieses spez. Protein enthält Kohlehydrate aber keine Lipoide. Im Serum ist es in Mengen von 240 - 280 mg % vorhanden und beträgt circa 3 % des gesamten Proteingehaltes im menschlichen Serum und etwa 20 % der elekrophoretisch bestimmten Globulinfraktion.

Eisenfrei ist es farblos, bei zunehmender Sättigung entwickelt sich aber ein leicht rosa bis kräftig lachsroter Farbton. Zwischen pH 7,35 und 7,75 stabil, dissoziiert das Eisen-β_1-Globulinat jenseits dieser Grenze sehr schnell. Jedes Molekül kann zwei Moleküle Eisen binden. Insgesamt finden sich im Plasma etwa 7 g Transferrin, davon werden normalerweise nur 2,2 g also ein Drittel dauernd zum Transport eingesetzt und an Eisen gebunden. Da der Eisenspiegel beim Normalen im Durchschnitt 120γ% beträgt, ergibt sich daraus, daß die maximale Eisenbindungsfähigkeit dreimal soviel, das sind 360γ%, beträgt.

Der Eisenausscheidung kommt eine viel geringere Bedeutung als dem Eisenaufbau zu, da der Organismus bestrebt ist, möglichst wenig Eisen an die Außenwelt abzugeben. Die Regulierung des Eisenstoffwechsels erfolgt viel mehr auf dem Wege der Resorptionsanpassung, als auf dem Wege der Eisenausscheidung, diese steht nur in sehr geringer Weise im Dienste der Regulation. Nach J a s i n s k i scheint nur die Leber die Fähigkeit einer aktiven Eisenausscheidung zu besitzen. Das Eisen gelangt mit der Galle in den Darm, wird aber beim Gesunden im Duodenum sofort wieder rückresorbiert, sodaß kein Verlust dadurch eintritt. T e p e konnte im Gegensatz zu einer Anzahl von Voruntersuchern beim Gesunden auch ohne zusätzliche Eisenzufuhr eine renale Eisenausscheidung von 0,5 - 1,5 mg pro die feststellen. Nach oraler und intravenöser Belastung war diese Ausscheidung vermehrt. Dagegen war bei larvierten Sideropenien nur wenig oder kein Eisen im Harn zu finden.

Auch durch die Haut werden mit dem Schweiß Eisenmengen abgegeben. E r d m a n n - M ü l l e r, S a u e r und W e n d konnten entgegen den Untersuchungen von M i t c h e l l und H a m i l t o n die die tägliche Eisenmenge im Schweiß mit 6,5 mg berechneten, nur 0,5 mg pro die, unabhängig von der Schweißmenge, finden.

Nach H e i l m e y e r ist die Menge des ausgeführten Eisens so gering, sodaß sie nicht von Bedeutung ist und in keinem Zusammenhang mit den Vorgängen des Gesamteisenstoffwechsels steht. Der Sinn dieser weitgehenden Ausfuhrsperre für Eisen ist die Verhinderung von Eisenverlusten, dadurch ist der Organismus bezüglich des Eisenstoffwechsels autark.

Methodik der Serumeisenbestimmung.

Den Nachweis, daß das zirkulierende Blutplasma nicht an Hämoglobin gebundenes Eisen enthält, führten zum ersten Mal Fontès und Thivolle im Jahre 1925, indem sie quantitative Eisenbestimmungen mit Pferdeserum durchführten und dabei Eisen bis zu 0,2 mg % nachweisen konnten. Somit konnte die damalige Meinung der physiologischen Chemiker und die Veröffentlichungen von Abderhalden in der physiologischen Chemie 1932, die das Blutserum für eisenfrei hielten, widerlegt werden. Auch spätere Arbeiten von Warburg und Mitarbeitern, sowie von Henriques, Roche und von Barkan, der über das leicht abspaltbare Bluteisen das Serumeisen entdeckte, ließen erkennen, daß sich im Blutserum Eisen befindet. Da die Methoden z.T. kompliziert und nicht genügend exakt waren, konnten damit feinere Schwankungen des Serumeisenspiegels nicht erfaßt werden. Erst 1936 gelang es Heilmeyer gemeinsam mit Plötner eine exakte und einfache Methodik der Plasma- oder Serumeisenbestimmung zu schaffen und eröffneten somit den Weg zur Erkenntnis der intermediären Verschiebungen des Eisens im Organismus unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Vanotti und Delachaux unterschieden 4 weitere Eisenfraktionen im Serum. Die Ergebnisse, die Vanotti mit seinen Fraktionierungen erhalten hat, sind aber relativ gering und es darf daher gesagt werden, daß unter allen Serumeisenfraktionierungen, die bisher beschrieben wurden, das Serumeisen Heilmeyers für die Beurteilung der pathologischen und physiologischen Veränderungen des Eisenstoffwechsels am wichtigsten ist. Auch von uns wurde an der Würzburger - Universitätsklinik die Methodik der Serumeisenbestimmung von Heilmeyer und Plötner angewendet.

Folgende Reagenzien wurden von Heilmeyer angegeben:

1. 10 % ige Salzsäure
2. 20 % ige Trichloressigsäure
3. Paranitrophenol, 1% ige alkoholische Lösung
4. ca. 15 - 20 % ige Ammoniaklösung pro analysi (berechnet auf NH_3 - Gehalt)
5. n/2 Salzsäure
6. 2 % ige Hydrochinonlösung
7. 1 % ige Lösung von o - Phenanthrolinhydrochlorid

Voraussetzung für eine exakte und saubere Arbeit waren separate Laborplätze, um auch eine unbeabsichtigte Verunreinigung des Arbeitstisches durch Eisenspuren zu verhindern. Um alle Schmutzstörungen auszuschalten, wurde auf besondere Sauberkeit der Hände ebenso des Arbeitstisches geachtet, der mit einer Glasplatte bedeckt wurde. Für die Aufbewahrung der Reagenzien wurden Flaschen aus möglichst eisenfreien Glas, Jenaer Glas vorgesehen. Bevor an die Herstellung der Reagenzien gegangen wurde, mußten alle Glassachen, die zu diesem Zwecke verwendet wurden, eisenfrei gemacht werden. Aufbewahrungsflaschen, auseinandergenommene Destillationsapparate, sowie sämtliche für die Serumeisenbestimmung verwendeten Glassachen wurden 24 Stunden in 1 : 1 verdünnter Chromschwefelsäure gelegt, anschließend mit heißem Wasser gespült, sofort mit aqua dest und anschließend mit eisenfreien aqua bidest nachgespült. Diese nun praktisch eisenfreien Glasgeräte wurden im Brutofen getrocknet und am Arbeitsplatz staubfrei geschützt aufbewahrt.

Da das von der Firma Merck gelieferte acidum trichloraceticum purissimum nicht vollkommen eisenfrei im Handel zu bekommen ist, mußte es im Schott'schen Glasdestillationsapparat nochmals destilliert werden. Die Destillation erfolgte bei 195° C unter Vakuum. Nachdem das Kühlwasser durch einen Thermostat auf 80°C gehalten wurde, war es kaum erforderlich das Auskristallisieren innerhalb der Leitungen mit Hilfe eines zweiten Bunsenbrenners zu verhindern. Nach dem Erkalten geht die Trichloressigsäure wieder in den kristallinen Zustand über und wurde dann mit eisenfreien aqua bidest auf die gewünschte 20 % ige Verdünnung gebracht. Die zuerst überdestillierten 30 - 40 ccm wurden nicht verwendet, da trotz vorhergehender Reinigung mit einem etwaigen Herauslösen von Eisen durch die Trichloressigsäure gerechnet wurde. Trotzdem erwies sich das Destillat als zu stark eisenhaltig, eine Tatsache, die oft nicht beachtet wird. Zur Konntrolle durchgeführte Blindwertbestimmungen ergaben einen Wert von 60 γ %. Erst nachdem die Trichloressigsäure noch zweimal destilliert wurde, konnten wir eine für unsere Bestimmungsmethode brauchbare Trichloressigsäure erhalten, die nun den Blindwert von 39 γ % niemals überschritt. Die Destillation der Salzsäure erfolgte wie bei H e i l m e y e r angegeben. Aus schon angeführten Gründen gelangte auch hier das erste Destillat nicht zur Anwendung.

Hydrochinonlösungen sind nicht lange haltbar und müssen daher jeden Tag neu angesetzt werden. Da das verwendete Gefäß ohnehin eisenfrei war, genügte es, nach Entfernung der alten Hydrochinonlösung, dieses vor der Anfertigung der 2 %igen Lösung gründlich mit eisenfreien aqua bidest auszuspülen.

Die 1 %ige Lösung von o-Phenanthrolinhydrochlorid wurde mit 3-4 Tropfen eisenfreier 10 %iger Salzsäure angesäuert. Eine Extraction der Filter mittels eisenfreier Salzsäure und anschließende Nachwaschung mit aqua redest erwies sich als unnötig, da die schon mit Salzsäure extrahierten und vorbehandelten Filter von Macherey, Nagel & Co., Düren, Nr. 1640, Durchmesser 7 cm, praktisch fast eisenfrei waren. Der Eisengehalt der Filter betrug nur 8 γ %, war fast konstant und wurde im Blindwert mit berücksichtigt.

Arbeitsvorgang:

Zur Blutentnahme kamen innenpolierte V 2 A -Kanülen zur Anwendung, die vorher mit aqua bidest gründlich gereinigt und im gespannten Wasserdampf sterilisiert worden waren. Beim Durchspülen der Kanülen erwies sich die Wasserstrahlpumpe als gutes Hilfsmittel. Keinesfalls darf mit einer Spritze Blut entnommen werden, vielmehr wird das mit der Kanüle gewonnene Blut direkt in einem eisenfreien Zentrifugengläschen aufgefangen. Zugedeckt läßt man das Blut 10 Minuten lang stehen, bis eine Gerinnung stattgefunden hat. Nach Eintreten der Retraction löst man das geronnene Blut vorsichtig mit einem dünn ausgezogenen eisenfreien Glasstab vom Rande des Zentrifugengläschen ab und zentrifugiert anschließend solange, bis Blutkuchen und Serum sich gut abgesetzt haben. Vom überstehenden Serum werden nun 2 ccm mit einer eisenfreien Pipette entnommen und in ein vorbereitets Reagenzglas abpippetiert. Danach gibt man 1 ccm Salzsäure zu, (Reagenz 1) schüttelt gut durch und läßt diesen Ansatz 10 Minuten stehen. Nach Hinzufügen von 2 ccm 20 %iger Trichloressigsäure (Reagenz 2) schüttelt man wiederum gut um und läßt diesen Ansatz weitere 10 Minuten stehen. Nach erfolgter Eiweißausfällung wird in ein neues eisenfreies Reagenzglas filtriert und erhält so ein klares Filtrat.

1 ccm des Filtrates wird nun in einen genau geeichten Meßzylinder abpippetiert und mit einem Tropfen Paranitrophenol (Indikator Reagenz 3) versetzt. Danach wird mit Ammoniak (Reagenz 4) vorsichtig neutralisiert bis ein Farbumschlag in's Gelbe erfolgt, anschließend mit n/2 HCl (Reagenz 5) gerade leicht angesäuert. Dies geschieht zweckmäßiger Weise jeweils nur mit einem winzigen Tropfen unter ständigem Schütteln des Meßglases solange bis wieder ein Umschlag in's

Klare stattgefunden hat.
Um alles in Lösung befindliche Eisen in Ferroeisen überzuführen, ist es notwendig mit einem Tropfen Hydrochinon das dreiwertige Eisen zu reduzieren (Reagenz 6), fügt dann einen Tropfen o-Phenanthrolinlösung hinzu, schüttelt gut um, deckt das Meßglas zu und wartet die Entwicklung der Farbe ab. Anschließend wird das Volumen der Flüssigkeit im Meßzylinder genauestens abgelesen.
Im Zeiß'schen Stufenphotometer wurde unter Gegenschaltung einer zweiten gleichartigen mit aqua bidest gefüllten Mikroküvette bei Verwendung des Filters S 50 photometriert und der Extinktionswert abgelesen. Diese optische Bestimmung der Extinktion erfolgte jedesmal in Form einer doppelten Ablesung von B r e i e r und mir, um dadurch subjektive Ablesefehler möglichst auszuschalten. Vor Gebrauch wurde das Pulfrich - Photometer auf eine gleichmäßige Ausleuchtung der Felder überprüft.
Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte wie bei H e i l m e y e r aus der auf 1 ccm Schicht berechneten Extinktion E_s der Phenanthrolineisenlösung gegen aqua bidest (bei Verwendung der Mikroküvette den Extinktionswert dividiert durch 5) und dem abgelesenen Volumen der Endlösung V_s nach folgender Formel:
$(E_s \cdot V_s - E_b \cdot V_b) \cdot 1250 \gamma\,\% =$ Serumeisengehalt.

E_b = Extinktion des Blindwertes. V_b = Volumen des Blindwertes.

Die Konstante 1250 stellt das Produkt aus der Absorptionskonstante für das o - Phenanthrolineisen und der Umrechnungszahl von 0,4 ccm Serum auf 100 ccm dar.
Da die Reagenzien nicht vollkommen eisenfrei herzustellen sind, muß der sog. Blindwert, der den Eisengehalt der Reagenzien darstellt, berücksichtigt werden. Den Blindwert erhält man, wenn man den ganzen Versuch in der gleichen Weise durchführt, aber an Stelle des Serums aqua bidest verwendet. An unserer Klinik wurde bei den Versuchen ein Blindwert von 37 γ % ($\pm$ 2 γ%) gefunden, der aus 150 Blindwertbestimmungen ermittelt wurde, um dann, da keine Änderungen der Stammlösungen mit Ausnahme des Hydrochinons eintraten, diesen einzusetzen. Dieser Blindwert war auf Monate hinaus konstant und mußte daher nicht jedesmal neu bestimmt, sondern nur öfter kontrolliert werden.
Bevor mit den Untersuchungen begonnen wurde, war eine sorgfältige Vorarbeit erforderlich, um mit der Methode vertraut zu werden und um die Prüfung der Methodik auf ihre Brauchbarkeit durchzuführen.

Die Genauigkeitsprüfung wurde mit einer 100 γ % Eisen enthaltenden Ferroammonsulfatlösung durchgeführt und diese wie folgt hergestellt:

$(NH_4)_2$ Fe $(SO_4)_2$ 6 H_2O Molekulargewicht 392,15

392 g Substanz enthalten 55,85 g Fe

$\frac{392,15}{55,85}$ g Substanz enthalten 1 g Fe

7,0216 g Substanz enthält 1g Fe = 1000 mg Fe

0,70216 g " enthalten 100 mg Fe in 100 ccm H_2O gelöst

dann sind 1mg Fe in 1 ccm der obigen Lösung enthalten.

1 ccm davon, der nun 1000 γ Fe enthält, wird nun nochmals ad 100 ccm H_2O verdünnt. Folgedessen sind nun

in 100 ccm ..... 1000 γ Fe enthalten

in 10 ccm ..... 100 γ Fe enthalten

Diese 10 ccm, die nun 100 γ Fe enthalten, werden wiederum auf 100 ccm verdünnt, sodaß die so hergestellte Endlösung von 100 ccm nun 100 γ % Fe enthält.

Bei den durchgeführten Eisenbestimmungen, bei denen statt des Serums die Prüflösung verwendet wurde, ergaben sich de facto Werte von 100 γ %, die die Schwankungsbreite von + - 2 γ % nicht überschritten. Durch mehrere durchgeführte Kontrollversuche mit der 100 γ % igen Eisenlösung konnten wir beweisen, daß alles Eisen erfaßt wurde, kein Fehler in unserer Methodik lag und die für wissenschaftliche Zwecke erforderliche Genauigkeit erreicht wurde, da auftretende Differenzen keinesfalls den Wert von + - 2 γ % überschritten.

Weiter kann noch angeführt werden, daß zur Kontrolle der Genauigkeit von B r e i e r und mir bei 8 Gesunden Bestimmungen des Serumeisennüchternwertes und der Höhe des Eisenspiegels nach intravenöser Eisenapplikation nach 5 Minuten, 1 Stunde und 6 Stunden durchgeführt wurden. Die unabhängig voneinander an getrennten Arbeitsplätzen ausgeführten 32 Bestimmungen ergaben nie abweichende Ergebnisse. Auch die gleichlautenden Resultate bei der gemeinsamen Untersuchung von Tiersera beweisen die Genauigkeit der Methodik.

Um Fehler und Irrtümer zu vermeiden, wurden ferner stets Doppelbestimmungen durchgeführt. Es ist noch zu erwähnen, daß die Herstellung der Reagenzien sowie die Überprüfung der Methodik unter der Leitung von Prof. Dr. H. d u M o n t erfolgte.

Untersuchungsergebnisse

Bei normalen Sekretionsverhältnissen und ungestörter Passage wird vom Gesunden das metallische Eisen ausreichend resorptionsfähig gemacht und die Resorption als solche erfolgt in gleicher Weise wie bei Belastung mit Ferro-Eisen. Beim Gesunden ist weder die Resorption noch die Fähigkeit der Eisenherauslösung gestört. Um dieselben Serumeisenwerte zu erhalten genügt aber eine circa 5 mal kleinere Dosis Ferro-Eisen als sie im verabreichten Ferrum reductum vorliegt und ist somit ein weiterer Beweis für die bekannte Tatsache einer besseren Resorption des zweiwertigen Eisens. Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von H e i n r i c h bei Magenresezierten. Er konnte in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern eine Resorptionsinsuffizienz der 2/3 resezierten Magenpatienten nach Belastung mit Ferrum reductum feststellen. Die Galle ist nicht mehr in der Lage bei Magenresezierten metallisches Eisen resorptionsfähig zu machen.

Eine erheblich gesteigerte Resorption von leicht resorbierbaren Eisen findet nur bei vorhandenen Eisenmangel statt und der Eisengehalt des Serums steigt nach Belastung als Zeichen einer guten Resorption hoch an. Sind die Eisendepots angefüllt, so wird oral verabreichtes Eisen auch in leicht resorbierbarer Form kaum mehr aufgenommen.

Bei 30 magenresezierten Patienten haben wir daher Eisenbelastungen mit Ferro-Eisen durchgeführt. Nach der Entnahme des Nüchternblutes haben wir 2, 4 und 6 Stunden nach der Belastung wiederum Blut entnommen und Serumeisenbestimmungen durchgeführt, denn nur Aufstellungen von Tageskurven erlauben einen Einblick in den Eisenstoffwechsel und in die Resorptionsverhältnisse.

Tabelle I zeigt das Verhalten des Serumeisenspiegels bei 30 2/3 Resezierten, vor und nach peroraler Belastung mit gut resorbierbaren Ferroeisen. Die Patienten befanden sich im Alter von 27 - 77 Jahren, davon waren 2 Frauen. Die Hb-Werte wurden in fast allen Fällen bestimmt und bei der Beurteilung der Grade der Anämien folgende Werte zugrunde gelegt:

Normal	85 - 100 Hb %
Grenze der Norm	70 - 85 Hb %
Leichte Anämien	60 - 70 Hb %
Mittelschwere - schwere Anämien	unter 60 Hb %

Die Hb-Bestimmungen wurden am Tage der Eisenbelastung, die 10 - 27 Tage nach der 2/3 Resektion des Magens erfolgten, durchgeführt. Einigen Patienten mußte vor und nach der Operation wegen der Schwere der Fälle Blut und damit auch Eisen zugeführt werden. Im Fall 18 betrug der Hb - Wert bei der stationären Aufnahme 42 %. Dieses Bild der schweren Anämie konnte durch drei große Bluttransfusionen vor und zwei Transfusionen nach der Operation gebessert werden. Der Patient erhielt insgesamt 2500 ccm Blut. Am Tage der Eisenbelastung betrug der Hb - Gehalt 67 %.

T A B E L L E I

Die Belastung erfolgte in allen 30 Fällen mit 132 mg Ferroeisen + Ascorbinsäure. Verwandt wurde das Präparat Ferro 66 in Tropfenform der chemischen Fabrik PROMONTA GmbH Hamburg.

Fall	Alter Geschl.	Name	Diagnose	Hb%	Serumeisenspiegel in γ % Nüchternwert	2Std. Wert	4Std. Wert	6Std. Wert	Max.Zunahme d.Serumwerte in γ %
1	62 m.	S.J.	ulcus pylori 2/3 Res.	78	100	192	203	131	103
2	42 m.	R.A.	ulcus duod. Billroth II	97	136	227	200	154	91
3	47 m.	R.H.	ulcus vent. 2/3 Res.	--	59	147	135	111	88
4	50 m.	W.A.	Ca vent. 2/3 Res.	78	78	156	122	121	78
5	63 m.	F.L.	ulcus duod. 2/3 Res.	82	99	165	122	119	66
6	37 w.	W.G.	ulcus vent. 2/3 Res.	79	82	147	140	114	65
7	46 m.	W.K.	ulcus duod. 2/3 Res.	78	58	111	103	71	53
8	68 m.	L.J.	Ca vent. 2/3 Res.	77	111	153	155	148	44
9	44 m.	E.A.	subtot.Res. ulcus vent.	80	118	161	143	116	43
10	27 m.	H.H.	ulcus vent. 2/3 Res.	90	88	93	120	90	32
11	34 m.	R.K.	Ca vent. 2/3 Res.	80	72	91	103	72	31
12	54 m.	H.D.	ulcus vent. 2/3 Res.	n	76	100	107	84	31
13	53 w.	W.M.	ulcus vent. Billroth II	78	55	73	85	59	30
14	55 m.	L.F.	ulcus vent. 2/3 Res.	78	48	77	67	57	29
15	77 m.	H.L.	ulcus vent. 2/3 Res.	63	86	113	83	82	27
16	68 m.	M.A.	Ca vent. subtot.Res.	80	80	-	103	99	23
17	62 m.	L.O.	ulcus vent. 2/3 Res.	72	54	71	77	67	23
18	57 m.	L.H.	Ca vent. subtot. Res.	67	45	68	59	41	23

19	67	m.	F.G.	Ca vent. 2/3 Res.	78	87	94	105	73	18
20	33	m.	B.O.	ulcus duod. 2/3 Res.	-	70	88	71	64	18
21	39	m.	K.A.	ulcus vent. 2/3 Res.	96	66	84	64	54	18
22	54	m.	M.A.	ulcus perf. 2/3 Res.	84	50	66	49	45	16
23	54	m.	K.E.	ulcus vent. 2/3 Res.	80	53	65	52	38	12
24	62	m.	H.A.	ulcus vent. Billroth II	68	55	56	63	5[illegible]	8
25	68	m.	M.A.	Ca vent. subtot.Res.	80	47	51	44	35	4
26	5[illegible]	m.	B.J.	ulcus vent. 2/3 Res.	82	47	50	51	47	4
27	58	m.	R.F.	ulcus vent. 2/3 Res.	70	80	82	80	60	2
28	38	m.	J.J.	ulcus perf. 2/3 Res.	88	65	61	47	42	0
29	71	m.	E.F.	Ca vent. subtot.Res.	76	44	41	36	34	0
30	55	m.	B.R.	ulcus vent. 2/3 Res.	80	67	60	5[illegible]	48	0

Bei unseren Untersuchungen ergab der Nüchternwert bei 4 magenresezierten Patienten einen normalen Serumeisenspiegel und auch die Hb-Werte zeigten ein normales Bild.(Fall 1, 2, 8, 9) Auch die Resorptionskurven nach Belastung mit Ferroeisen lassen einen normalen Anstieg der Serumeisenwerte wie sie auch beim eisengesättigten Organismus vorkommen erkennen.

22 Patienten zeigten einen erniedrigten Serumeidenspiegel bei normale bzw. an der Grenze der Norm liegenden Hb-Werten und damit das Bild eines latenten Eisenmangelzustandes.

Bei 4 Patienten (Fall 15, 18,24,27) konnte eine leichte Eisenmangelanämie festgestellt werden. Hier waren sowohl die Serumeisenspiegel als auch die Hb-Werte auf eine pathologische Stufe erniedrigt.

1936 hatte bereits H e i l m e y e r darauf hingewiesen, daß die Hb-Werte in keiner direkten Beziehung zu den Serumeisenwerten stehen. Dennoch besteht kein Zweifel, daß niedrige Serumeisenmengen zu einer Störung der Hämoglobinsynthese geführt haben. Als Ursache für das Entstehen der niedrigen Serumeisenwerte und der in 4 Fällen erniedrigten Hb-Werte kommen in erster Linie präoperative Blutverluste in Betracht. Auf die Bedeutung chronischer Blutverluste für die Pathogenese des Eisenmangels ist von H e i n r i c h hingewiesen worden. Ein weiterer Grund der niedrigen Serumeisenspiegel liegt in der Störung des exogenen Eisenstoffwechsels und damit in Unvermögen, durch aus-

reichende Ausnützung des Nahrungseisens Eisenverluste zu kompensieren. Der den entleerten Depots und der Größe des Blutverlustes entsprechende Eisenbedarf des Organismus einerseits, sowie die operationsbedingte Eisenresorptionsstörung für Nahrungseisen anderseits führen unbedingt zu einer Insuffizienz der Eisennachlieferung, die in einem sehr tiefen Serumeisenspiegel zum Ausdruck kommt. Bei vollen Eisendepots kann ein Blutverlust und damit ein Eisenverlust rasch ausgeglichen werden, während bei mangelhaft gefüllten Depots das notwendige Eisen dadurch den Stätten des erhöhten Bedarfs nicht zugeführt werden kann. Je größer die Verarmung des Reserveeisens und funktionellen Gewebeeisens ist, desto schneller wird sich ein Eisenmangel auf die Hämoglobinsynthese auswirken..

Wie rasch sich Blutverluste bei leeren Depots auf den Eisenspiegel auswirken können, konnten wir bei einem Patienten (Fall 26), der wegen einer massiven Blutung aus dem Magendarmtrakt eingeliefert wurde zeigen. Bei normalen Serumeisenspiegel betrug der Hb-Wert zwar anfangs noch 82 %, doch fiel er unter täglicher Hb-Kontrolle auf 67 % ab. Postoperativ erholte sich der Patient nach mehreren großen Bluttransfusionen relativ rasch und der Hb Wert war auf 82 % angestiegen. Der Serumeisenspiegel war aber nun mit 47 γ % stark erniedrigt und damit das Bild eines larvierten, nichtanämischen Eisenmangelzustandes gegeben. Auch hier war der Organismus bestrebt, zuerst die Hb-Werte zu normalisieren.

Resorptionsergebnisse:

Bei peroraler Zuführung von Eisen ist die Resorptionsgröße abhängig vom Angebot und Bedarf des Organismus. Da die Funktionen des Mucosablockes eine Mehraufnahme verhindern, kann es auf diesem Wege zu keiner Überdosierung kommen. Besteht ein Eisenmangel im Organismus, so wird bei intakten Resorptionsverhältnissen der Serumeisenspiegel im Verhältnis zum Bedarf nach einer oralen Applikation, vor allem bei optimal resorbierbaren Eisenpräparaten stark ansteigen, um dann, je nach der Depot-Füllung, schneller oder langsamer abzufallen. Je steiler der Anstieg und je rascher der Abfall der Resorptionskurve, desto größer ist der bestehende Eisenhunger des Organismus. Nach der Mucosablocktheorie ist der im Zustand des Eisenhungers befindliche Organismus zu einer verstärkten Resorption befähigt, vorausgesetzt, daß normale Verhältnisse im Magen- Darmtrakt vorliegen. Es kann aber auch infolge einer absoluten Abnahme der eisenbindenden Proteine insbesondere des Transferrins, der Mucosablock schon früher in Kraft treten, als es normalerweise der Fall ist, selbst dann, wenn

nicht genügend Eisen vorhanden war. Bei Ausschluß von Resorptionsstörungen seitens des Magen- Darmkanals wird aber der eisenarme Organismus mit einem Anstieg der Serumeisenwerte nach peroraler Belastung antworten. Waren die Eisendepots beinahe wieder aufgefüllt oder wurden sie nur in geringen Maße angegriffen, so erfolgt auch bei völlig normalen Eisenspiegel ein Anstieg als Ausdruck des immer noch vorhandenen Eisenbedarfs des Organismus, jedoch geschieht hier die Abwanderung aus dem Serum in die Eisendepots nur langsam, sodaß der Serumeisenspiegel auch 6 Stunden nach der Belastung noch relativ hoch bleibt.

Nach all dem Gesagten war bei 26 magenresezierten Patienten infolge der sideropenischen Ausgangswerte nach peroraler Belastung mit optimal resorbierbaren Präparaten, wie es das von uns verwendete Ferro 66 darstellt, eine gute Resorption zu erwarten.

Die Tatsache einer besseren Resorption des zweiwertigen Eisens im Gegensatz zum Ferrum reductum, bei Magenresezierten stellt nichts Neues dar und wurde auch schon von anderen Untersuchern beschrieben. In der Tat konnten auch wir bei einem Teil der Magenresezierten mit erniedriegtem Serumeisenspiegel nach Belastung mit Ferroeisen eine gute oder wenigstens genügende Resorption feststellen. Doch erreichte der Anstieg der Serumeisenwerte im Verlauf der Resorptionskurve nicht die Maximalwerte, wie sie W a c h s m u t h, H e i n r i c h und L u t z e y e r mit dem Präparat bei latenten Eisenmangelzuständen infolge chronischer Blutverluste gefunden haben.

Bei einer nicht geringen Anzahl von Magenresezierten fanden wir jedoch nur einen unzureichenden Anstieg des Serumeisenspiegels nach Belastung mit Ferroeisen als Ausdruck einer ungenügenden Resorption, die bei dem vorliegenden sideropenischen Serumeisenwerten keinesfalls dem Bedarf entsprach. Drei Patienten, Fall 25, 26, 34, ließen überhaupt kein Ansteigen des Serumeisenspiegels und damit einer Resorption des Eisens nach der Belastung erkennen. Hier lag eine vollkommene Resorptionsinsuffizienz auch nach oraler Applikation von zweiwertigem Eisen vor. Auf Grund unserer Untersuchungen gilt es als erwiesen, daß bei Magenresezierten infolge der veränderten anatomischen und physiologischen Verhältnisse die Eisenresorption nicht unerheblich gestört ist und daß nach 2/3 Magenresektion durchaus ein Eisenmangelzustand in Erscheinung treten kann. Bei gleichmäßig erniedrigten Serumeisenspiegel (Nüchternwert) konnten wir drei verschiedene Resorptionstypen nach Magenresektion beobachten,

wie aus der folgenden Resorptionskurven zu erkennen ist.

						Resorption:
Fall 3	59	147	135	111	(88)	gut
Fall 13	55	73	85	59	(30)	genügend
Fall 24	55	56	63	54	(8)	ungenügend

Trotz gleichmäßiger sideropenischer Serumspiegel reagiert der 2/3 Resezierte nach der Belastung mit einer guten, genügenden oder auch ungenügenden Resorption.

Auch R e m y konnte bei zwei Magenresezierten, bei denen sich eine hypochrome - agastrische Anämie entwickelt hatte, auch nach Belastung mit zweiwertigen stabilisierten Eisen eine ungenügende Eisenresorption beobachten, obgleich niedrige Ausgangswerte ebenso wie die Bestimmung der Abwanderungsgeschwindigkeit nach intravenöser Eisenbelastung auf einen Eisenmangel hinwiesen. Die gewonnenen Ergebnisse berechtigten ihn, vom negativen oralen Resorptionseffekt auch für zweiwertiges Eisen zu sprechen.

Diese Eisenresorptionsstörung beziehungsweise Resorptionsinsuffizienz beruht auf einem Komplex verschiedener Faktoren.

Eine Altersabhängigkeit dürfte für die Resorptionsgröße keine Rolle spielen. S c h w i e t z e r und R e c h e n b e r g e r haben zwar angegeben, daß jenseits des 5. Lebensjahrzehnts praktisch kein Eisen aus dem Magen- Darmtrakt mehr resorbiert wird. Entgegen diesen anders lautenden Beobachtungen konnten T e p e und T ö g e r m a n n auch nach dem 50. Lebensjahr nach oraler Eisenverabreichung eine wesentliche Eisenresorption feststellen.

Allerdings kann sich ein Gewebseisenmangel ungünstig auf die Größenzunahme der Resorptionskurve auswirken. S c h u l t e n konnte nachweisen, daß der Verlauf einer Resorptionskurve nicht nur von der Resorption sondern auch von der Abwanderung ins Gewebe abhängt, sodaß es bei hochgradigen Mangelzuständen zu keinem faßbaren Anstieg des Serumeisens kommt. Diese Möglichkeit dürfte vielleicht auch bei einigen von uns untersuchten Patienten zutreffen. Es besteht auch die Ansicht, daß ein Gewebseisenmangel der Darmschleimhautzellen die aktive Zelleistung der Mucosazellen für die Eisenresorption herabsetzt. (T h e d e r i n g)

Der Hauptgrund der Eisenresorptionsstörung nach Magenresektion liegt unserer Meinung nach darin, daß durch die Umgehung des Duodenums nach der 2/3 Resektion der für die Resorption zu Verfügung stehende Darmanteil verkürzt, der Hauptresorptionsort für Eisen, das Duodenum, praktisch ausgeschaltet wird und dadurch eine Verkleinerung der resorbierbaren Schleimhautoberfläche eintritt. Die be-

schleunigte Dünndarmperistaltik und die daraus resultierende Entleerungs - und Passagebeschleunigung der Ingesta ist ein weiterer Faktor der Resorptionsstörung. R e m y weist auf weitere Punkte hin, die eine Resorptionsverschlechterung bedingen und schreibt wörtlich: " Da die Eisenresorption durch einen komplizierten Mechanismus in der Intestinalschleimhaut der obersten Darmabschnitte erfolgt, dürfte eine Resorptionsstörung neben dem rein mechanischen Verhältnissen im Bereich der oberen Darmabschnitte gerade auch durch chron. entzündliche Veränderungen hervorgerufen werden, wie sie häufig nach Magenresektion in Verbindung mit der Achlorhydrie und den oft nachzuweisenden pathologischen Keimbesiedlungen vorkommen."
S c h u l t e n konnte bei Patienten, die an chron. Durchfällen litten, einen Eisenmangel nachweisen.
Das Auftreten von Schleim und entzündlichen Produkten, wie wir es bei unseren Patienten auch beobachten konnten, sowie die Bildung von organischen Säuren durch bakterielle Gärung, nicht zuletzt auch die organische Erkrankung der resorbierenden Schleimhaut selbst, können ebenfalls zur Hemmung der Resorption führen.
Die HCl - Produktion stellt einen wesentlichen Faktor für die Eisenresorption dar. Im resezierten Magen läßt aber die Sekretion stark nach, während die Anlegung einer GE die Magensekretion nicht beeinflußt. Die Sekretion findet aber nicht nur im Antrum, sondern auch im Fundus statt, jedoch ist sie hier stark verzögert und erlischt später ganz. C o r n e l l und D r u c k e r m a n konnten in 90% der resezierten Mägen keine Säurewerte mehr finden.
H e i l m e y e r konnte bei Resorptionsstörungen in 80% der Fälle eine Anacidität nachweisen. H e i n r i c h konnte feststellen, daß der Magenresezierte metallisches Eisen kaum resorptionsfähig machen kann. Daß durch Ferrum reductum kein Anstieg der Resorptionskurve erreicht werden kann, ist aus den sub - oder sogar anaciden Magensaftwerten erklärlich. Verwendet man jedoch ein Präparat, welches an den Magensaft keine Ansprüche stellt, die er bei der Resorption zu leisten hätte, so kann eine Resorption erwartet werden und wir konnten durch Resorptionsversuche zeigen, daß ein Mangel von Salzsäure eine Resorption bei Belastung mit Ferroeisen nicht ausschließt, wohl aber eine beschleunigte Passage für einen Eisenmangel durch unzureichende Ausnützung des Nahrungseisens anamnestisch in Frage kommt. Siehe Tabelle II Fall N.H. Nüchternwert, sowie Endwert zeigen eindeutig auf einen Eisenmangel hin,

und trotz subacider Magensaftverhältnisse erfolgt eine deutliche Resorption des zweiwertigen Eisens, die dem vorliegenden Bedarf entspricht.

T A B E L L E II

Die Belastung erfolgte in allen Fällen mit 132 mg Ferroeisen.

Name	Alter	Diagnose	Magenverhältnisse	Hb-%	Serum-Fe-Spiegel in γ %			
K.F.	57	Zustand nach GE 1952	subacid	90	133	191	199	149
H.D.	54	Zustand nach GE 1951	subacid	80	160	178	129	-
N.H.	68	Zustand n.GE 1941!	subacid	75	50!	201	132	82
K.A.	38	Gesunder	anacid	95	110	148	141	120
W.K.	49	Gesunder	anacid	90	101	140	129	101
K.K.	58	Gesunder	hyperacid	90	142	225	331	173

Die durch den HCl – Defizit verursachte Anacidität begünstigt auch das Aufsteigen der Dickdarmkeime in höher gelegene Darmabschnitte und bedingt durch die Änderung der Bakterienflora ebenfalls eine Verschlechterung der Resorption.

Da die Speisen zu kurze Zeit im Magen verweilen, im extremen Falle Sturzentleerung, kann es durch ungenügende Ausnützung der Nahrung zum Ausfall resorptionsfördernder Begleitfaktoren (wie z.B. gewisser Vitamine) kommen. Vitamin - und Eiweißmangel wirken sich wiederum ungünstig auf die Eisenresorption aus. H e i l m e y e r betont, daß zahlreiche wichtige Stoffe von Vitamincharakter schon infolge Gastritis oder nur wegen einer vorhandenen Appetitlosigkeit vermindert aufgenommen oder schlecht resorbiert werden.

Es hat bisher nicht an Versuchen gefehlt, die Resorptionsstörungen im allgemeinen durch Variation der Eisenpräparate selbst oder durch Behandlung des Verdauungssystems zu bessern. Durch die Behandlung einer Gastritis konnte z. B. die Ausnützung des Nahrungseisens aber auch die Resorption medikamentösen Eisens begünstigt werden. Eine Zufuhr von Salzsäure bei der Eisenverabreichung wird ebenfalls die Eisenresorption erhöhen. H e i l m e y e r hatte den Gedanken, eine Stabilisierung des Ferroeisens mit Hilfe der stark reduzierenden Ascorbinsäure durchzuführen, um den Vorgang der Eisenausnützung und der Resorption zu verbessern. Der physiologische Reduktionsfaktor Vitamin C wirkt vor allem durch die Umwandlung des Ferrieisens in Ferroeisen mit, bessert die Herauslösbarkeit des Eisens aus Nahrungs-

mitteln und erhöht auch die Abspaltbarkeit des ionisierten Eisens. Wie Untersuchungen von H e i l m e y e r und K u t i u s gezeigt haben, spielen außer den organischen Säuren auch mineralische Nahrungsbestandteile fördernd oder hemmend für die Eisenresorption mit hinein. Kalzium behindert, Phosphor fördert die Eisenresorption. Auch den Pterinen scheint eine besondere Bedeutung für die Eisenassimilation zuzukommen. Ferner konnte auch eine Besserung der Eisenresorption im Tierversuch durch Kupfer gezeigt werden. Die Wirkung des Kupfers tritt jedoch nur dann überzeugend in Erscheinung, wenn ein Kupfermangel bei den Versuchstieren vorliegt. Beim erwachsenen Menschen kommt aber ein Kupfermangel nur in ganz seltenen Fällen vor.

Bereits vor einem Jahrzehnt stellte nun D a r b y fest, daß durch Folsäuremangel beim Menschen enterale Resorptionsstörungen ausgelöst werden können, die aber durch entsprechende Folsäuregaben wieder zu beheben waren. Die Folsäure werde hauptsächlich aus Spinat sowie anderen grünen Blättern dargestellt und leitet ihren Namen von ihrem Ursprung ab. (Folium = Blatt) Hefe und Leber kommen ebenfalls als Folsäurequelle in Frage.

1951 konnte A l t m a n n auf Grund klinischer Beobachtungen eine bessere Eisenresorption bei gleichzeitiger Zufuhr von Folsäure feststellen. H ä u s s l e r fand nach Folsäuregaben verbesserte Resorptionsverhältnisse für Eisen im Magendarmtrakt. Da diese Beobachtung weiterer Bestätigung erfuhr haben 1953 B e g e m a n n , K e i d e r l i n g und W a l t e r mit Hilfe von vergleichenden Resorptionsuntersuchungen bei Gesunden und Kranken überprüft, ob ein begünstigender Effekt der Eisenresorption bei gleichzeitiger Zufuhr von Folsäure erreicht werden kann. Sie konnten feststellen, daß die Folsäure, die beim Eisenbürger vorhandene gesteigerte Resorption zusätzlich verbessert und haben mit weiteren Resorptionskurven bewiesen, daß die Eisenresorption, vor allem bei Kranken mit sub- und anaciden Magensaftwerten, überhaupt bei Zuständen bei denen die Resorption gestört ist, durch Folsäurezugabe gesteigert wird.

Bei einer Anzahl von Magenresezierten haben wir, wie schon erwähnt, eine Resorptionsinsuffizienz auch bei Belastung mit Perroglobin vorgefunden. Da dieses Verhalten selten zu sein scheint, waren [illegible] der Folsäure eine resorptionsverbessernde Wirkung hat. Bei [illegible] 2/3 Resorptionsverbesserung [illegible] ist, [illegible] Interesse. [illegible]

Ferroeisen in f l ü s s i g e r Form (A) Resorptionskurven auf und führten 2 - 5 Tage später perorale Belastungsversuche mit der gleichen Eisenmenge in fester Form unter Folsäurezugabe (B) bei den selben Patienten durch. Zur Anwendung gelangten das zweite Mal jeweils 4 Dragees Ferrofolsan der Kalichemie A.G., Pharm. Abteilung Hannover. Bei diesem Präparat handelt es sich um eine Kombination von Folsäure mit 2wertigem Eisen. Ein Dragee enthält 0,85 mg Folsäure und 33 mg Ferroeisen. Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt.

T A B E L L E III.

Alter Geschl.	Name	Diagnose	Serumeisenspiegel in γ %				Maxim. Zunahme der Se-Fe-Werte in γ %	Belastung mit	Fall
57 m.	P.H.	Ca vent.	45	68	59	41	23	A	1
		subtot.Res.	42	62	54	35	20	B	
68 m.	M.A.	Ca.vent.	47	51	44	35	4	A	2
		subtot.Res.	42	53	44	42	11	B	
33.m.	B.O.	ulcus duod.	70	88	71	64	18	A	3
		2/3 Res.	79	115	86	75	36	B	
54 m.	H.D.	ulcus vent.	76	100	107	84	31	A	4
		2/3 Res.	79	98	79	69	19	B	
58 m.	R.F.	ulcus vent.	80	82	80	60	2	A	5
		2/3 Res.	86	102	83	77	16	B	
54 m.	K.E.	ulcus vent.	53	65	52	38	12	A	6
		2/3 Res.	48	52	47	36	4	B	
34 m.	R.K.	Ca vent.	72	91	103	72	31	A	7
		2/3 Res.	74	89	85	79	15	B	
63 m.	F.L.	ulcus duod.	99	165	122	119	66	A	8
		2/3 Res,	96	113	96	87	17	B	
62 m.	M.O.	ulcus vent.	54	71	77	67	23	A	9
		2/3 Res.	52	55	57	52	5	B	
50.m.	W.A.	Ca vent.	78	156	122	121	78	A	10
		2/3 Res.	78	141	148	119	70	B	
62 m.	S.J.	ulcus pyl.	100	192	203	131	103	A	11
		2/3 Res.	96	143	128	100	47	B	

A = Belastung erfolgte mit 132 mg Ferroeisen in flüssiger Form + Ascorbinsäure

B = Belastung mit 132 mg Ferroeisen in fester Form + 3,4mg Folsäure.

Bei sideropenischen Serumspiegel steigen die Serumeisenwerte nur gering an. In drei Fällen (Fall 2, 3, 5,) beträgt die maximale Zunahme der Serumeisenwerte bei Belastung mit Ferroeisen allein im Durchschnitt 8 γ %, und beim Vergleichsversuch mit Folsäurezugabe 20 γ %. Bei der oralen Kombinationsmethode konnte zwar ein durchschnittlich um 12 γ % höherer Anstieg des Serumeisenspiegels nach Belastung erreicht werden, doch ist weder der geringe Unterschied noch die Zahl der Fälle signifikant genug, um bei vorliegenden

Ergebnissen auf eine wesentlich verbesserte Eisenresorption durch Folsäurezugabe sprechen zu können. Berücksichtigt man aber bei der Gesamtheit der Fälle, daß das Ferroeisen zunächst in flüssiger und beim folgenden Vergleichsversuch in fester Form verabreicht wurde, so läßt der durchschnittliche maximale Anstieg des Serumeisenspiegels nach Belastung von Ferrroeisen in flüssiger Form bessere Resorptionsergebnisse erkennen. Bei oraler Applikation von Ferroeisen in flüssiger Form beträgt der maximale Anstieg der Serumeisenwerte im Durchschnitt 35,6 γ %, und nach Belastung von Ferroeisen in fester Form 23,6 γ %. Der Vergleich der beiden Mittelwerte zeigt deutlich, daß nach Verabreichung von Ferroeisen in flüssiger Form bei Magenresezierten eine bessere Resorption zu erreichen war.

1952 hatte O w r e n bei zwei magenresezierten Patienten bei denen ein Eisenmangel vorlag, demonstriert, daß eine lange durchgeführte und ausreichend dosierte perorale Eisentherapie erfolglos war, solange die Therapie ambulant durchgeführt wurde. Erst bei strikter gleichzeitiger Bettruhe unter Fortführung der Therapie war diese erfolgreich. Er führte das Resorptionsunvermögen auf die beschleunigte Magenentleerung zurück, die sich aber wieder bei horizontaler Lage des Kranken der Norm näherte und konnte zeigen, daß Tabletten bei der beschleunigten Entleerung erst in den tieferen Darmabschnitten zerfallen. Diesbezügliche Röntgenkontrollen stützten seine Auffassung.

G o l d e c k und G a d e r m a n n konnten in ihrer 1954 erschienenen Arbeit beweisen, daß in pathogenetischer Hinsicht für das Zustandekommen der nach Magenresektion häufigen Sideropenie der Orthostasefaktor eine entscheidene Rolle spielt. Röntgenstudien beim durchgeführten Stehversuch Magenresezierter ergaben, daß auch optimal resorptionsfähige Ferropräparate sofort nach oraler Einnahme in für die Resorption äußerst ungünstige Darmabschnitte gelangen.

Auch wir glauben daher den Schluß ziehen zu können, daß orale Gaben von Eisen und Folsäure in Drageeform bei Magenresezierten sofort nach der Einnahme in tiefer gelegene, für die Resorption ungünstige Darmabschnitte gelangen, bevor überhaupt eine Auflösung der Dragees in den resorbierenden Darmabschnitten erfolgen kann.

Auf Grund dieser Erfahrungen und Überlegungen haben wir bei weiteren 7 Magenresezierten nunmehr zu Vergleichszwecken nach Belastung mit Ferroeisen allein Resorptionskurven aufgestellt und 3 - 5 Tage

später bei den gleichen Patienten Belastungsversuche mit einem flüssigen Ferrofolsan - Präparat folgen lassen und außerdem darauf geachtet, daß nach der Belastung jeweils für 2 Stunden eine Bettruhe eingehalten wurde. Zur Anwendung gelangte das zweite Mal das Eisenpräparat Ferrofolsan liquidum der Kali - Chemie Hannover. Um gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen, wurde ferner darauf Wert gelegt, daß beide Präparate in 40 ccm Flüssigkeit eingenommen wurden. Tabelle IV zeigt die nach diesem Verfahren erhaltenen Versuchsergebnisse.

T A B E L L E IV

Alter Gesch.	Name	Diagnose	Serum-Fe-Spiegel in γ %				Max. Anstieg der Sä-Fe-Werte in γ%	Belastung mit
67 m.	F.G.	Ca vent, 2/3 Res.	87 89	4 128	105 133	73 118	18 44	A C
53 w.	W,M.	ulcus vent 2/3 Res.	55 58	73 78	85 87	58 94	30 36	A C
68 m.	K.A.	Ca vent. subt t R.	80 77	-- --	103 155	99 110	23 78	A C
55 m.	L.F.	ulcus vent. 2/3 Res.	48 49	77 103	67 133	57 77	29 84	A C
77 .	H.L.	ulcus duod 2/3 Res.	86 86	113 126	83 198	82 169	27 112	A C
55 m.	B.J.	ulcus duod 2/3 Res.	47 46	50 75	51 79	47 55	4 33	A C
54 m.	M.A.	ulcus vent 2/3 Res.	50 49	66 82	49 72	45 51	16 33	A C

Nach erfolgter Verabreichung von stabilisierten Ferroeisen allein (A) können wir im Durchschnitt einen Anstieg der Serumeisenwerte von 21γ% feststellen. Beim Vergleichsversuch mit dem selben Quantum Ferroeisen in flüssiger Form + 3,3 mg Folsäure (C) steigt der Serumeisenspiegel im Durchschnitt um 60γ % an und liegt damit um 40γ % höher als nach der Belastung mit Ferroeisen allein.

Wir können daher sagen, daß mit Hilfe zusätzlicher Folsäuregaben bei Verabreichung des Eisens in flüssiger Form und bei Beachtung der Begleitmaßregeln eine gesteigerte Resorption von Eisen bei Magenresezierten durch die Folsäure erreicht wurde.

Trotz vieler Forschungen ist die Ursache der resorptionsfördernden Wirkung noch nicht geklärt. Da die Folsäure einen resorptionsbegünstigenden Effekt auch auf verschiedene Nähr- und Wirkstoffe ausübt, neigt man heute zur Ansicht, daß es sich bei dieser Wirkung um eine Beeinflussung der Zellpermeabilität handele.

Bei magenresezierten Patienten wird eine latente Sideropenie bei vorhandener Eisenresorptionsstörung viel eher in Erscheinug treten,

wenn schon vor der Operation Eisenverluste nach außen, wie sie beim ulcus, Ca oder verstärkter menstrueller Blutung durchaus gegeben sind, oder wenn eine reaktive Eisenabwanderung ins Mesenchym und RES beim bestehenden Infekt, zu einer zunehmenden Entleerung der Eisendepots geführt haben. J a s i n s k i und H e i n r i c h haben vor der Magenresektion eine Überprüfung der Eisenstoffwechsellage gefordert. Auch wir möchten uns mit der Forderung anschließen, einen auftretenden Eisenmangel noch vor der Operation therapeutisch anzugehen. F i s c h e r fand einen präoperativen Eisenmangel Magenresezierter in 12 % der Fälle und konnt durch i.v. Eisentherapie noch vor der Operation einen normalen Gewebe- und Serumeisenspiegel erreichen. Wird keine entsprechende Therapie durchgeführt, so können postoperativ die Eisenverluste infolge der einsetzenden Resorptionsstörungen nicht mehr ausgeglichen werden und erneute Eisenverluste zum Manifestwerden einer Eisenmangelanämie führen.

Durch laufende Untersuchungen des Eisenstoffwechsels vor und nach der Operation konnten wir zeigen, daß Ulcuskranke nach beiden Richtungen hin, sowohl in Bezug auf den erhöhten Eisenverlust durch chronische Blutverluste, als auch durch die entstehenden Resorptionsstörungen besonders gefährdet sind.

Bei einem 33 jährigen Patienten (B.O. m.) mit ulcus duodeni, das erstmalig im Jahre 1949 röntgenologisch gesichert wurde, waren mehrere Kuren erfolglos und er wurde zur Resektion überwiesen. Der Hb betrug 100 % und die Erythrozyten 5,0 Mil. Mehrfache Stuhluntersuchungen ergaben jedoch eine positive Benzidinprobe als Ausdruck eines chronischen Blutverlustes. Der vor der Operation durchgeführte Resorptionsversuch mit stabilisiertem Ferroeisen ergab:

Nüchternwert	84 γ %
Belastung mit 132 mg Ferroeisen und Ascorbinsäure	
2 - St.-Wert	246 γ %
4 - St.-Wert	195 γ %
6 - St. Wert	117 γ %

Der Verlauf des Belastungsversuches läßt bei normalen Hämoglobinwert eindeutig auf einen bereits vorliegenden Eisenmangel schließen. Charakteristisch ist der schnelle Anstieg und der bereits nach 6 Stunden niedrige Wert des Serumeisenspiegels.

11 Tage nach erfolgter Operation führten wir erneut einen Eisenresorptionsversuch mit demselben Präparat durch. Während der 2/3 Resektion wurde dem Patienten 500 ccm Blut transfundiert. Die Magenausheberung ergab nun Anacidität. Das Bild der Resorptionskurve sah folgender-

maßen aus:

Nüchternwert	70 γ %
2-St.-Wert	88 γ %
4-St.-Wert	71 γ %
6-St- Wert	64 γ %

Wie zu erwarten trat praktisch keine Veränderung des Serumeisenspiegels (Nüchternwert) ein. Sehr eindrucksvoll ist aber die Wandlung der Resorptionsverhältnisse nach der Operation. Vor der Operation war ein Anstieg der Serumeisenwerte im Verlauf der Resorptionskurve von 162 γ % zu beobachten. Trotz des bestehenden Eisenmangels erfolgt nun nach der Operation bei Belastung nur ein maximaler Anstieg des Serumeisenspiegels von 18 γ %, der keinesfalls dem vorliegenden Bedarf entspricht. Der Verlauf der Serumeisenwerte ist ein weiterer Beweis dafür, daß nach 2/3 Resektion des Magens infolge der veränderten physiologischen und anatomischen Verhältnisse eine resektionsbedingte Resorptionsstörung eintritt. Interessant sind noch die Ergebnisse des 3 Tage später durchgeführten Resorptionsversuches mit Ferroeisen und Folsäure.

Nüchternwert	79 γ %
2-Stunden-Wert	115 γ %
4-Stunden-Wert	86 γ %
6-Stunden-Wert	75 γ %

Bei Belastung mit Ferroeisen allein betrug der maximale Anstieg des Serumeisenspiegels 18 γ %. Nach der Verabreichung von der gleichen Menge Ferroeisen + Folsäure findet sich ein maximaler Anstieg des Serumeisenspiegels um 36 γ % und liegt damit um 18 γ % höher als nach Belastung von Ferroeisen allein. Auch diese Ergebnisse beweisen die bessere Eisenresorption nach Folsäurezugabe.

Man kann sich nun leicht vorstellen, daß primär erfolgte Eisenverluste durch chronische Blutungen postoperativ infolge der einsetzenden Resorptionsstörungen nicht mehr ausgeglichen werden können, noch dazu, wenn eine eisenarme Ernährung infolge diätischer Maßnahmen durchgeführt wird, somit im Laufe der Zeit eine Diskrepanz zwischen Aufnahme und Abgabe besteht und zur stufenweisen Verarmung des Organismus an Eisen führt.

Zusammenfassung

Es wird eine Darstellung des normalen Eisenstoffwechsels, wie er vom heutigen Stand der Forschung gesehen wird, unter besonderer Berücksichtigung der Resorptionsverhältnisse gegeben.
Anschließend wird die Methode der Serumeisenbestimmung von H e i l m e y e r und P l ö t n e r beschrieben und dabei gemachte Erfahrungen mitgeteilt, sowie eine Schilderung der Überprüfung der Methodik auf ihre Genauigkeit gegeben.
Bei 30 Magenresezierten wurden Untersuchungen über die Resorptionsverhältnisse nach 2/3 Resektion durchgeführt. Zu diesem Zwecke wurden die Patienten mit einem leicht resorbierbaren zweiwertigen Eisen belastet, und Resorptionskurven aufgestellt.
Bei 26 2/3 resezierten Patienten = 87 % der zur Untersuchung gelangten Fälle waren erniedrigte Serumeisenspiegel vorhanden.
Davon zeigten 22 das Bild eines latenten Eisenmangelzustandes und vier Patienten ließen eine leichte Eisenmangelanämie erkennen.
Wir konnten in Form von Resorptionskurven nachweisen, daß nach 2/3 Resektion des Magens die normalen Resorptionsvorgänge infolge der anatomischen und physiologischen Veränderungen des Magen- Darmtraktes erheblich gestört sind und daß es sogar zu einer Resorptionsinsuffizienz kommen kann. Die Resorptionsstörung bezw. Resorptionsinsuffizienz Magenresezierter hängt von einem Komplex verschiedener Faktoren ab, auf die im Hauptteil ausführlich eingegangen wird. Als pränämisches Stadium wird ein larvierter Eisenmangel infolge der resektionsbedingten Resorptionsstörung umso rascher in Erscheinung treten, wenn es schon vor der Operation durch chronische Blutverluste zu einer weitgehenden Entleerung der Eisendepots gekommen ist. In Tabelle II sind die Egebnisse nach oraler Belastung mit Ferroeisen bei Anaciden und GE Patienten zusammengefaßt.
Da bei einem nicht unbeträchtlichen Teil 2/3 magenresezierter Patienten mit einem Eisenmangel nach Belastung mit optimal resorbierbaren Ferro-Präparaten eine Resorptionsinsuffizienz bestand, versuchten wir durch zusätzliche Folsäuregaben die Resorption zu bessern. Zunächst konnten wir feststellen, daß bei Verabreichung von Ferroeisen in flüssiger Form bessere Resorptionsergebnisse erzielt werden als nach Ferroeisengaben in fester Form. Weiterhin konnten wir durch vergleichende Belastungsversuche zeigen, daß durch zusätzliche Folsäuregaben eine eindeutige Verbesserung der Eisenresorption erzielt wird. Erreicht wurde dieser resorptionsbegünstigende Effekt nach Ausschaltung des Orthostasefaktors bei Verabreichung von Eisen und

Folsäure in flüssiger Form.
Im Verlauf weiterer Untersuchungen konnten wir an Hand von Resorptionskurven zeigen, daß Magenresezierte nach beiden Richtungen , d.h. in Bezug auf auftretende Eisenverluste vor der Operation und mangelnde Resorption nach der Operation, besonders gefährdet sind.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. F. Holle für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. W. Wachsmuth für die Erlaubnis zur Ausführung der notwendigen Versuche und die Übernahme des Korreferates meinen besten Dank aussprechen.
Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. du Mont und Herrn Dr. Heinrich für freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S.

Altmann R.
Medizinische Wschr. 1951 / 122

Begemann H., Keiderling W. und Walter F.
Klin.Wschr. 1953 / 881
Der Einfuß der Folsäure auf die Eisenresoption.

Braunsteiner H., Gisinger E. und F. Pakesch
Klin.Wschr. 1952 /394
Ferritin, Transferrin und Serumeisen.

Büchmann P. und Stodtmeister
Med.Klin. 1949 / 1246
Über die Regulierung der Eisenaufnahme.

Cornell A. and Druckerman
Gastroenterology 19, 216-219 u. Disk. 220 -223 1951
The late effects on gastric acidity of sobtotal gastrectomy for gastric and duodenal ulcer.

Erdmann - Müller, Sauer, Wenderoth
Klin.Wschr. 1953 / 719
Untersuchungen der Eisenausscheidung durch die Haut.

Fischer
Dtsch. Med. Wschr. 1954 / 230
Verhandlungsberichte. Eisenmangel bei Magenpatienten.

Gubler C., Cartwright G.E. and M.Wintrobe
J.Biol.Chem. 178, 2, 989, 1941
The effect of Pyridoxine Deficiency on the Absorption of Iron by the Rat.

Göldeck H. und Gadermann E.
Ärztl.Wschr. 1954 / 39
Zum Eisenstoffwechsel nach Magenresektion.

Granick
J.Biol.Chem. 149, 137, 1943

Häussler L.
Die Medizinische, 42. 1369 -1370 1953

Heilmeyer L.
Verlag S. Hirzel, Leipzig 1944, 2. Auflage.
Die Eisentherapie und ihre Grundlagen.

Heilmeyer und H. Begemann
Springer Verlag 1951, 2. Band
Handbuch der inneren Medizin.

Heilmeyer L., Keiderling W. und G. Stüwe
Verlag G.Fischer, Jena 1941
Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen.

Heilmeyer L. und I. Plötner
Verlag G. Fischer, Jena 1937
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.

Heinrich G.
Ärztl.Wschr. 1953 / 432
Die Bedeutung des Eisenstoffwechsels für die Magenchirurgie.

Heinrich G.
Dtsch. Med. Journ. Heft 3/4, 5, 1954
Über den Eisenstoffwechsel bei Magenresezierten.

Heinrich G. und W. Muth
Ärztl.Wschr. 1954 / 505
Untersuchungen über die Eisenstoffwechsellage bei der Lungentuberkulose

Hynes M.
J.chir. Path. 1948, 2 : 57
Eisenstoffwechsel

Jasinski B.
Schweiz.Med.Wschr. 1949 / 52 / 1255
Über die Pathogenese und Therapie der nicht-anämischen und leicht anämischen Eisenmangelzustände.

Jasinski B.
Praxis (Schweiz) 41, 35 : 754 1952
Der Eisenstoffwechsel des Menschen unter bes. Berücksichtigung der larvierten Eisenmangelkrankheit.

Jasinski B. und W. Ott
Schweiz.Med.Wschr. 1951 / 1141
Larvierter Eisenmangel, ein wesentlicher Teilfaktor des Dumping-Syndroms bei Magenresezierten.

Konitzer K.
Z.f.d.ges.Innere Med. 1953 / 333
Resorption, Transport und Speicherung des Eisens.

Owren P.A.
Acta chir.scand.(Stockh.) 104, 206 -214, 1952
The pathogenesis and treatment of iron deficiensy anemia after partial gastrectomy.

Pirrie R.
J.clin.Path. 5, 1952, 1 :10,.
Der Einfluß des Alters auf das Serumeisen bei normalen Personen.

Rechenberger
Klin. Wschr. 1952 / 669
Über die Altersabhängigkeit der Eisenresorption.

Rechenberger
Klin.Wschr. 1951 / 457
Untersuchungen über den Eisengehalt der Darmschleimhaut.

Remy D.
Klin.Wschr. 1951 / 346
Zur Pathogenese der hypochromen agastrischen Anämie.

Roth C.
Schweiz. Med.Wschr. 1950 / 1065
Eisenmangelerkrankungen bei Nichtanämischen.

Schulten H.
Deutsch. Med. Wschr. 1953 /117
Physiologie und Pathologie des Eisenstoffwechsels

Schwietzer C.
Dt.Med.Wschr. 1952 / 17
Die Bedeutung des Eiweißes für den Eisenstoffwechsel

Taubert M. u. L. Hoffmann
Ärztl. Forsch. 1952 / 505
Untersuchungen des Ferritins im Knochenmark bei schweren Eisenmangelzustand.

Taubert M.
Ärtl. Wschr. 1952 / 587
Zur Frage des Speichereisens unter bes. Berücksichtigung des Ferritins.

Tepe H.J.
Klin.Wschr. 1953 / 863
Zur Frage der renalen Eisenausscheidung.

Tepe H.J. und F.J. Tögermann
Deutsch.Med.Wschr. 1954 / 589
Ist eine orale Eisentherapie bei Patienten höheren Alters zwecklos ?

Thedering und Beck
Klin.Wschr. 1953 / 127
Störungen der Eisenverdauung und Eisenresorption als pathogenetische Faktoren der essentiellen hypochromen Anämie.

Thederig F.
Klin.Wschr. 1949,/ 496

Thedering JR.
Medizinische 1953, 38.

Thompsett
Biochemic. J. 34,99. 961 1940

Wachsmuth W., Heinrich G. und W. Lutzeyer
Ärztl.Wschr. 1953 / 1209
Die Gefährdung des Spenders als aktuelles Problem des Blutspenderwesens.

Wendel H.
Dtsch.Med.Wschr. 1952 / 260
Eisendosierung und Eisenresorption.

Wuhrmann F. und B. Jasinski
Schweiz.Med.Wschr. 1953 / 661
Untersuchungen über die Bindung des Eisens .
Wolff H.
Klin.Wschr. 1952 / 566. Die photometrische Mikrobestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums.

L e b e n s l a u f .

Am 31.12.1927 wurde ich in Mähr. - Ostrau, Mähren, CSR als Sohn des Bergbaubeamten Erwin Neugebauer und seiner Ehefrau Hermine geboren.
Von 1932 bis 1937 besuchte ich die deutsche Volksschule in M.-Ostrau, um dann in das deutsche humanistische Gymnasium derselben Stadt einzutreten. Nach 6 - jährigem Besuch dieser Schule kam ich als Luftwaffenhelfer nach Pilsen und besuchte dort bis zu meiner Einberufung zum RAD und Wehrmacht die 7. Klasse. Durch die Ereignisse der letzten Kriegs - und Nachkriegszeit kam ich 1949 nach Bayern und legte nach Besuch der Oberrealschule Ansbach im März 1950 daselbst das Abitur ab.
Im So. Se. 1950 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin in Würzburg und bestand im April 1952 die zahnärztliche Vorprüfung. Nach Absolvierung von 8 Semestern legte ich mein Staatsexamen am 23.Juni 1954 in allen Fächern mit sehr gutem Erfolg in Würzburg ab.
Seit 1.11.54 bin ich als Volontärassistent an der Universitäts-Zahnklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ernst Neugebauer

RUDOLF BAENR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG GOLOFFSTEINSTR. 3